

## Farmacologie en toxicologie van MDMA, deel 2

Henk van Wilgenburg

### Inleiding

Het aantal publicaties over de farmacologische werking van MDMA (xtc ofwel ecstasy) neemt snel toe, maar de klinische betekenis van dierexperimenteel onderzoek is gering, vooral ook doordat betrouwbare gegevens van humaan onderzoek nauwelijks voorhanden zijn. Onderzoeksuitkomsten verkregen uit onderzoek aan muizen en ratten kan niet direct vertaald worden naar mensen, te meer daar tussenproducten van de metabole omzetting van MDMA, die ook farmacologisch actief zijn, verschillen tussen mens en dier.

Begin van deze eeuw deed een artikel in *Science* over serotonerge neurotoxiciteit bij primaten veel stof opwaaien. Met niet-invasieve scanningmethoden, zoals positronemissietomografie (PET) en 'single photon emission computed tomography' (SPECT) heeft men dit bij de mens ook trachten aan te tonen, echter met wisselende resultaten. Recentelijk is gebleken dat het onderzoek bij apen uitgevoerd was met hoge doses van methyylamfetamine, waarvan bekend is dat het neurotoxische schade veroorzaakt, waarop het artikel is ingetrokken.

### Gebruik

Epidemiologische studies naar het gebruik van MDMA zijn niet uitgevoerd. Toch is wel een aantal gebruikerspatronen bekend uit de diverse rapporten. Zo zijn er grofweg drie verschillende settings te onderscheiden waarbij MDMA wordt ingenomen:

1/psychotherapeutisch gebruik, 2/individueel gebruik of gebruik in een kleine vriendenkring, en 3/gebruik tijdens grootschalig opgezette party's waar housemuziek wordt gedraaid en men langdurig achtereen danst. Het patroon van gebruik in deze settings verschilt.

In de psychotherapie werd - nu het gebruik van MDMA aan banden is gelegd, wordt de stof hiervoor niet of nauwelijks meer gebruikt - begonnen met een dosis variërend van 50 tot 200 mg (meestal 100 tot 150 mg), enkele uren later, wanneer de eerste dosis uitgewerkt is, gevolgd door een tweede dosis van 50 tot 75 mg. Meestal was het interval tussen twee sessies minstens twee weken.

De tweede groep, die MDMA voor recreatieve doeleinden gebruikt, is zeer divers. Het gaat om individuen die MDMA thuis gebruiken of samen met een kleine groep vrienden. De dosis wordt in één keer ingenomen, zelden gevolgd door een tweede dosis. De frequentie van gebruik is gering, meestal niet meer dan tweemaal per maand, voornamelijk in het weekend. De eerste dosis veroorzaakt zowel het psychische als het energetische effect. Bij een eventuele tweede dosis is voor het eerste effect reeds gewenning opgetreden en kan alleen het energetische aspect opnieuw gestimuleerd worden.

Hiervan wordt gebruik gemaakt in de derde setting, die van de houseparty's. De dosis wordt verdeeld over twee porties per avond. Het gebruik is frequenter dan in de vorige groep, maar blijft doorgaans beperkt tot eenmaal per week. Frequenter gebruik komt voor, maar vanwege gewenningsverschijnselen gaat regelmatig gebruik ten koste van het psychotrope effect.

---

Henk van Wilgenburg (✉)

Dr. H. van Wilgenburg is als farmacoloog verbonden aan het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. E-mail: [h.vanwilgenburg@amc.uva.nl](mailto:h.vanwilgenburg@amc.uva.nl).

## Psychotrope effecten van MDMA

Zoals verwacht mag worden op grond van de dierexperimentele studies, werkt MDMA stimulerend activiteit en heeft het tevens typisch psychotrope effecten. De stimulerende effecten uiten zich als versnelde hartslag, bloeddrukverhoging, droge mond, afgenomen eetlust, grotere alertheid, stemmingsverbetering en knarsetanden. Deze effecten treden kort na inname op. Aan MDMA kan nauwelijks hallucinogene activiteit toegeschreven worden, want de meeste individuen ervaren geen visuele en/of auditieve hallucinaties. Het psychotrope effect wordt daarentegen beschreven als een verandering van bewustzijn met sensuele en emotionele boventonen. Kenmerkend is een gevoel van betrokkenheid met anderen. Deze werking is getypeerd als de entactogene werking, de hoofdwering waarvoor het middel in de eerste plaats gebruikt wordt.

Gerichte studies naar de werking van MDMA bij de mens zijn vooral uitgevoerd in de periode voordat het verbod op MDMA van kracht werd. In een studie met 21 gezonde vrijwilligers varieerde de zelfgekozen dosis van 1,75 tot 4,18 mg/kg, met een gemiddelde van 2,5 mg/kg. Deze gemiddelde dosis komt overeen met een dosis van 175 mg voor een persoon van 70 kg. Patiënten die met MDMA behandeld werden, kregen een eerste dosis van 75–150 mg, enkele uren later gevolgd door een tweede dosis van 50–75 mg.

De resultaten van beide studies stemmen met elkaar overeen. Binnen twintig minuten tot een uur manifesteerden zich de eerste verschijnselen, die tot drie uur na inname aanhielden. Tot de acute effecten hoorden euforie, toegenomen fysieke en emotionele energie, verhoogd sensueel bewustzijn en afgenomen eetlust. De emotionele veranderingen werden als positief ervaren, te definiëren als een breder mentaal perspectief, een beter inzicht in eigen en andermans problemen en in persoonlijke eigenschappen van de medemens, beter zelfinzicht, een gevoel van verbondenheid met de anderen en toegenomen vermogen tot 'intrapsychische communicatie'. Daarnaast vertoonden de meeste proefpersonen gespannen kaakspieren, trillen (tremor) en tinteling in armen en benen, en coördinatiestoornissen. Een aantal personen had moeite zich te concentreren bij het oplossen van rekenkundige problemen. Seksuele opwinding werd slechts enkele malen gerapporteerd. Een persoon vertoonde paniekaanvallen nadat de acute fase voorbij was.

Naast bovengenoemde studies is ook retrospectief onderzoek gedaan, door personen na hun recreatieve gebruik vragenlijsten voor te leggen. De acute effecten, in de eerste uren tot 24 uur na de inname, kwamen overeen met de reeds genoemde effecten in de

gecontroleerde studies. Bovendien werden vragen gesteld naar de subacute effecten die zich manifesteerden 24 uur en later na inname. Ongeveer een derde van de personen vermeldde een of meer van de volgende verschijnselen: slaperigheid, spierpijn, vermoeidheid, gebrek aan daadkracht, depressie, verstijfde kaakspieren en moeite zich te concentreren.

## Gewenning en afhankelijkheid

Er zijn weinig gegevens die erop wijzen dat gewenning op de langere termijn zou leiden tot gebruik van hogere doses, noch gegevens die wijzen op lichamelijke of psychische afhankelijkheid. Om de psychotrope effecten volledig te ervaren, is een interval van twee tot drie weken nodig. Enkele gevallen zijn bekend van personen die de dosis MDMA opvoerden om toch aan de gewenste effecten te komen. In het algemeen lijkt hier voor MDMA de analogie met lsd op te gaan, waarbij het ook weinig zin heeft binnen enkele dagen weer te gebruiken, omdat de acute gewenning zo groot is dat zelfs een heel hoge dosis binnen een paar dagen ingenomen geen effect heeft.

Voor niet-psychotrope effecten treedt waarschijnlijk geen of in veel mindere mate gewenning op. Dit geldt onder andere voor effecten op het hart. In principe schuilt hierin een gevaar, zoals bij amfetamine waar een gevaarlijke bloeddrukstijging een gevolg kan zijn van hogere doses die men inneemt om wille van de psychotrope effecten. Hoewel dierexperimenteel werk aantoont dat MDMA zelftoediening bevordert, hetgeen gezien wordt als een aanwijzing voor psychische afhankelijkheid, zijn er geen gegevens voorhanden die aantonen dat gebruik op den duur leidt tot een onweerstaanbare zucht om het middel te gebruiken.

Lichamelijke afhankelijkheid, die onderkend kan worden aan de verschijnselen die zich voordoen wanneer inname van het middel na langdurig gebruik wordt gestaakt, treden bij MDMA niet op. Wel treden 'rebound'-effecten op, dat wil zeggen, effecten die min of meer tegenovergesteld zijn aan de effecten die in de eerste uren optreden. Slaperigheid, gebrek aan concentratie, het gevoel van een kater zijn na-effecten die erger zijn naarmate de dosis hoger is. In vergelijking met stoffen die wel een sterke lichamelijke afhankelijkheid en bijgaande onthoudingsverschijnselen geven (bijv. alcohol, benzodiazepinen, barbituraten en opiaten), rechtvaardigen deze verschijnselen niet dat aan MDMA het predikaat verslavende stof wordt gegeven.

## Toxische effecten

Dat MDMA niet een echt verslavende stof is, betekent geenszins dat MDMA (of beter gezegd: xtc) onschuldig is. De vele gevallen van ernstige bijwerkingen, waarvan een aantal met dodelijke afloop, die inmiddels bekend zijn, zijn een bewijs voor het tegendeel. Tot de toxische effecten worden gerekend de effecten die het gevolg zijn van overdosering, maar daarnaast zijn er ook ernstige effecten bekend die zich reeds kunnen manifesteren na inname van geringe hoeveelheden, zelfs bij de eerste inname. Ongewenste bijwerkingen die regelmatig optreden bij inname van de gangbare hoeveelheden kunnen ook tot de toxische effecten gerekend worden. Het gaat hierbij dan meestal om effecten van voorbijgaande aard die de gebruiker voor lief neemt. Ten slotte worden ook effecten van ecstasy gerapporteerd die waarschijnlijk het gevolg zijn van andere stoffen, zoals de sterk hallucinogene stof 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDA), methyleendioxyethylamfetamine (MDEA) en amfetamine zelf, die in de illegaal vervaardigde tabletten zijn aangetroffen.

Tot de reacties bij overdosis horen sterk versnelde hartslag, sterk verhoogde bloeddruk die overgaat in sterk verlaagde bloeddruk, hartkloppingen, verhoogde spierspanning, verhoogde lichaamstemperatuur, optreden van stolsels in de bloedbaan, uitval van de nierfunctie, visuele hallucinaties en beschadiging van de spiercellen.

Tot de ernstigste van alle bijwerkingen moet gerekend worden het multipel orgaanfalen (MOF) met hyperthermie. Hoewel dit ziektebeeld slechts enkele tientallen keren is waargenomen, en relatief gezien dus niets voorstelt op het massale gebruik door honderdduizenden jongeren wereldwijd, kunnen de consequenties zeer ernstig zijn. Het ziektebeeld uit zich in verlaagde bloeddruk, sterk versnelde hartslag, groot volume bloed dat per minuut door het hart wordt gepompt en temperatuurverhoging tot boven de 40°C. Als gevolg hiervan ontstaan allerlei moeilijk te bestrijden complicaties, wat geleid heeft tot de dood van circa 25% van de patiënten. De situatie waaronder xtc wordt gebruikt, met grote fysieke inspanning, oververhitting en vochtverlies, zal ongetwijfeld medeverantwoordelijk zijn voor het ontstaan van dit ziektebeeld, maar het kan zeker niet uitsluitend aan de omstandigheden worden toegeschreven.

Een ander ziektebeeld, dat nog minder vaak wordt gezien maar eveneens tot de dood van een aantal gebruikers heeft geleid, is leverontsteking en acuut leverfalen. Hierbij is de werking van de lever sterk achteruitgegaan; de vorming van eiwitten is verminderd, evenals de ontgiftingscapaciteit. De geelzucht die zeven tot tien dagen na

het gebruik ontstaat, verdwijnt pas in de loop van maanden.

Een aantal psychiatrische syndromen is beschreven, waarbij men ook denkt aan een relatie met xtc-gebruik. Flashbacks, het opnieuw doormaken van hallucinaties, soms maanden na het laatste gebruik, kunnen hinderlijk en gevaarlijk zijn, omdat ze op elk willekeurig moment kunnen optreden. Flashbacks waren al langer bekend in relatie tot lsd-gebruik. Verder is melding gemaakt van paniekaanvallen, depressie en psychose. De vraag kan gesteld worden of MDMA hiervoor verantwoordelijk is, of dat andere stoffen die in de xtc-tabletten aanwezig zijn dit veroorzaken. Ook is het mogelijk dat er al sprake was van een reeds aanwezig psychiatrisch beeld. Een feit is dat deze beelden na xtc-gebruik meer voorkomen dan op grond van de samenstelling van de gebruikerspopulatie verwacht mag worden. Waarschijnlijk is er bij deze patiënten al aanleg aanwezig voor deze psychiatrische syndromen, en manifesteren deze zich onder invloed van MDMA.

Ten slotte is een ernstige vorm van intoxicatie het optreden van hartritmestoornissen, die een plotselinge hartdood tot gevolg kunnen hebben. Dit effect was al eerder bekend van amfetaminen.

Van geen van de bovengenoemde toxische effecten kan geheel uitgesloten worden dat andere stoffen die zich mogelijk in de tabletten bevonden hiervoor verantwoordelijk waren, maar het is in een aantal gevallen wel zeer aannemelijk gemaakt dat MDMA de verantwoordelijke stof was.

## Neurotoxicologie

In de paragraaf over effecten op het zenuwstelsel is reeds besproken hoe MDMA bij proefdieren schade kan veroorzaken aan serotonerge zenuwuiteinden. Het vermeende neurotoxische effect bij apen bleek achteraf niet door MDMA veroorzaakt te zijn maar door methylamfetamine. Met indirecte methoden valt wel iets te zeggen over de serotoninehuishouding. Onderzoek naar afbraakproducten in de hersenvloeistof heeft tot nog toe tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Een provocatietest waarbij tryptofaan - een van de uitgangsstoffen bij de vorming van serotonine - werd toegediend, geeft aanwijzingen dat de serotoninehuishouding bij MDMA-gebruikers verstoord is. Het betreft hier echter slechts een enkele studie die onder slecht gecontroleerde omstandigheden was opgezet.

Een geheel andere indirecte aanwijzing dat MDMA ook bij de mens effect heeft op de serotoninehuishouding, is het gegeven dat het beeld van multipel orgaanfalen met hyperthermie verdacht veel lijkt op een

ziektebeeld dat bekend staat als het serotoninesyndroom. Dit komt voor bij depressieve patiënten die behandeld zijn met tryptofaan (de voorloper van serotonine) en een monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer; een remmer van de afbraak van serotonine).

### Tot besluit

Veel van de farmacologische en neurotoxische effecten van MDMA bij de mens zijn nog steeds gebaseerd op vermoedens. Op grond van de beschikbare gegevens kan de vraag hoe veilig of onveilig het is om MDMA te gebruiken dan ook niet volledig beantwoord worden. Bij gebruik voor medische doeleinden dienen de voordelen tegen de nadelen afgewogen te worden. Gezien echter wat bekend is uit dierexperimenteel onderzoek en de effecten bij de mens, zou MDMA waarschijnlijk als geneesmiddel niet geregistreerd kunnen worden.

Voor recreatief gebruik van een illegaal middel bestaan geen normen, want het is domweg verboden het te gebruiken. Bijwerkingen, soms met dodelijke afloop komen echter maar zelden voor. Door gerichte maatregelen en voorzieningen bij houseparty's (bijv. goede ventilatie, een ruimte om zich terug te trekken en een EHBO-post) is wel gebleken dat de meest ernstige

gevolgen van de bijwerkingen teruggedrongen kunnen worden.

### Literatuur

- Clemens, K.J., McGregor, L.S., Hunt, G.E., & Cornish, J.L. (2007). MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research. *Drug and Alcohol Review*, 26, 9-15.
- Cowan, R.L. (2007). Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology*, 189, 539-556.
- Easton, N., & Marsden, C.A. (2006). Ecstasy: are animal data consistent between species and can they translate to humans? *Journal of Psychopharmacology*, 20, 194-210.
- Lyvers, M. (2006). Recreational ecstasy use and the neurotoxic potential of MDMA: current status of the controversy and methodological issues. *Drug and Alcohol Review*, 25, 269-276.
- Quinton, M.S., & Yamamoto, B.K. (2006). Causes and consequences of methamphetamine and MDMA toxicity. *AAPS Journal*, 8, E337-E347.
- Reneman, L., Schilt, T., Win, M.M. de, Booij, J., Schmand, B., Brink, W. van den, & Bakker, O. (2006). Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *Journal of Psychopharmacology*, 20, 389-99.
- Win, M.M. de, Reneman, L., Jager, G., Vlieger, E.J., Olabarriaga, S.D., Lavini, C., Bisschops, I., Majoie, C.B., Booij, J., Heeten, G.J. den & Brink, W. van den (2007). A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology*, 32, 458-70.